

? t s4/3,ab/all  
4/3,AB/1 (Item 1 from file: 351)  
DIALOG(R)File 351: Derwent WPI  
(c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

0000595215  
WPI Acc no: 1973-59074U/

2-aminoadenosines

Patent Assignee: KOJIN CO LTD (KOJK)  
Patent Family: 1 patents, 1 countries

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
JP 48048495	A	00000000	JP 197173012	A	19710921	197340	B

Alerting Abstract JP A

The title cpds (I): were prep'd. by treating 6-chloroguanosines with amines. In an example, 24g 2', 3', 5'-tribenzoyl-6-chloroguanosine in 260 ml MeOH satd. with NH<sub>3</sub> was heated 5 hr. at 100 degrees in a sealed tube to give 80% (I) (R = H). Similarly prep'd. were the following (I) (R and % yield given): OH, 100; Me 90.

Basic Derwent Week: 197340

## 公開特許公報



(2,000円)

## 許願

昭和46年8月21日

特許長官 井上武久 殿

1. 発明の名称 2-アミノアデノシン類の製造法

2. 発明者 大分県立教育科学研究所 / 785番地  
住所 氏名 齋川清見(他3名)3. 特許出願人 住所 東京都渋谷区新橋一丁目1番1号  
氏名 株式会社 藤原工業  
(固有) 代表者 山本繁一4. 代理人 住所 東京都千代田区東四丁目22番26号  
氏名 (7515) 律師士 小林誠

## 5. 添付書類の目録

(1) 明細書 1通  
 (2) 図面 1通  
 (3) 願書副本 1通  
 (4) 委任状 1通

特許庁  
8/21

⑯ 特開昭 48-48495

⑬ 公開日 昭48.(1973)7.9

⑯ 特願昭 46-73012

⑯ 出願日 昭46.(1971)9.21

審査請求 有 (全4頁)

庁内整理番号

7252 44

⑯ 日本分類

16 E611.2

(1)

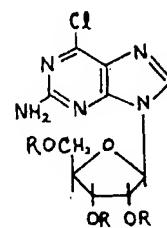
## 明細書

## 1. 発明の名称

2-アミノアデノシン類の製造法

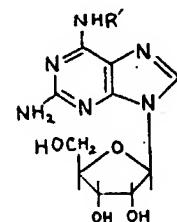
## 2. 特許請求の範囲

一般式



(但しRは水素又はアシル基を表わす。)

で示される6-クロロアデノシン類に、一般式  
 $\text{NH}_2\text{R}'$  (但しR'は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を表わす。)よりなるアミノ化合物を反応させる事を特徴とする一般式



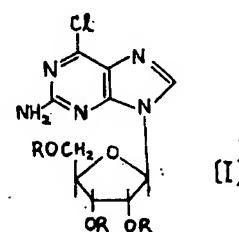
(但しR'は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を表わす。)

(2)

で示される2-アミノアデノシン類の製造法。

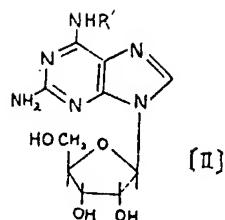
## 3. 発明の詳細を説明

本発明は2-アミノアデノシン類の製造に関する。更に詳しくは抗ウイルス作用、抗白血病作用などの生理活性を有する2-アミノ-6-置換アデノシンの簡単な製造法に関するものであつて、一般式 [I]



(但しRは水素又はアシル基を表わす。)

で示される2-6-ジ-トリアシル-6-クロロアデノシン、又は6-クロロアデノシンに一般式  
 $\text{NH}_2\text{R}'$  (但しR'は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を表わす。)よりなるアミノ化合物を反応せしめることを特徴とする一般式 [II]



(但しR'は本素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を表わす。)

で示される2-アミノ-6-置換アデノシン類の製造法である。

従来、この種の化合物については数多くの製造法が知られている。即ち(1)2・6-ジアセトアミドプリンの金属塩をトリアセチルリボフランクリドと反応せしめた後、脱アセチル化して2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR=H<sub>2</sub>)とする方法(ダボールら:ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティ, 73巻 1650ページ, 1951年; 日特公 昭40-18818号), (2)2・6-ジアセトアミドプリンの金属塩とテトラアセチルリボースを沃素の存在下反応せしめ、2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR=H<sub>2</sub>)に導く方法(日特公 昭

48-10518 11072 10524 11075号) (3)4-アミノ-6-シアノイミダゾールリボシドを開環して2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR=H)を得る方法(日特公 昭42-10516号)

(4)2-アミノ-6-テオブリンリボシドを2-アミノ-6-ベンジル(メチル)テオブリンリボシドとし、ヒドロキシルアミン又はヒドラジン又はメチルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノブリンリボシド(一般式(I)においてR=NH<sub>2</sub>)、2-アミノ-6-ヒドラジンブリンリボシド(一般式(I)においてR=HN<sub>2</sub>)又は2-アミノ-6-メチルアミノブリンリボシド(一般式(I)においてR=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)として(日特公 昭40-10979号, ジーナー・ソーラ:バイオケミストリー, 5巻, 8057ページ, 1966年), 更に前二者を接触還元して2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR=H)に導く方法(日特公 昭40-10979号)。これらの方の特徴及び欠点を列挙すると(1)及び(2)法は、2・6-ジアセトアミドプリン及び適当な処理をしたリボース

が必要であり、これらは原料的に乏しいものである。(3)法はリボ核酸の分解物として原料的に容易に入手できるグアノシンより4工程で得られる2-アミノ-6-ベンジル(メチル)テオブリンリボシドを用いて、2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノブリンリボシド(一般式(I)においてR=H<sub>2</sub>, 5工程, 全収率10%), 2-アミノ-6-ヒドラジンブリンリボシド(一般式(I)においてR=HN<sub>2</sub>, 5工程, 全収率16%), 2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR=H, 6工程全収率5-10%)を製造し得る方法であるが、工程が多く操作が繁雑でありかつ全収率も低い。いずれの方法も簡単とはいえない。多工程の繁雑な操作を含んでいる。

本発明者らは以上の事情に鑑み、観察研究の結果、リボ核酸の分解物として容易に入手出来るグアノシンを用いて目的物を得る簡単な方法を開発した。即ちグアノシンから2工程で得られるg·g'-トリアシル-6-クロログアノシン及び6-クロログアノシンはグアノシンから無水酢酸、又はベンゾイルクレリドなどのアシル化剤との反応で得られたものをクロル化し(収率60%), 更には脱アシル化することによつて(収率80%)得られるが、ク

アノシン(一般式(I)においてR=H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COOCH<sub>3</sub>COO)を用い、アンモニアを反応せしめて2-アミノアデノシン(一般式(I)においてR=H, /半グアノシンから8工程ないし4工程, 収率約60%), ヒドロキシルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノブリンリボシド(一般式(I)においてR'=OH, グアノシンから4工程, 収率約50%), ヒドラジンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドラジンブリンリボシド(一般式(I)においてR=HN<sub>2</sub>, グアノシンから4工程収率約50%), メチルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-メチルアミノアデノシン(一般式(I)においてR=CH<sub>3</sub>, グアノシンから4工程, 70%)を得ることに成功した。

本発明における直接原料g·g'-トリアシル-6-クロログアノシン及び6-クロログアノシンはグアノシンから無水酢酸、又はベンゾイルクレリドなどのアシル化剤との反応で得られたものをクロル化し(収率60%), 更には脱アシル化することによつて(収率80%)得られるが、ク

ヨウ化反応が簡単で好収率であるため原液の調製 /<sup>1</sup>水 (実施例 2)

は容易である。

## (実施例 1)

$\alpha\text{-}\beta'\text{-}\beta''\text{-トリベンゾイル-6-クロログアノシン}$  (一般式 [I] において  $R = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ ) 24.9 g にアンモニア飽和無水メタノール 260 mL を加えてとかし封管中 100°C で 5 時間反応せしめる。反応液を減圧乾固し、収量 20.9 g (収率 80%) で 2-アミノアデノシン (一般式 [II] において  $R' = \text{H}$ )を得た。

水から再結晶を行い純品を得た。

mp 248°C (分解点)；ペーパークロマトグラフィーの R<sub>f</sub> 値 0.27 (溶媒 メタノール : アンモニア水)；紫外線吸収スペクトルの極大吸収 258, 292 m $\mu$  (pH 1) 214, 256, 281 m $\mu$  (pH 7) 257, 281 m $\mu$  (pH 13)

元素分析 理論値 C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>として  
C: 42.55, H: 5.00, N: 29.78%

## 実測値

C: 42.85, H: 4.91, N: 29.86%

物性は文献記載値とよく一致する。

$\alpha\text{-}\beta'\text{-}\beta''\text{-トリアセチル-6-クロログアノシン}$  (一般式 [I] において  $R = \text{CH}_3\text{CO}$ ) 44.9 g を実施例 1 と同様処理して 21.9 g (収率 78%) の 2-アミノアデノシンを得る。

## (実施例 3)

6-クロログアノシン (一般式 [I] において  $R = \text{H}$ ) 8.0 g を実施例 1 と同様処理して 2.6 g (収率 98%) の 2-アミノアデノシンを得る。

## (実施例 4)

6-クロログアノシン (一般式 [I] において  $R = \text{H}$ ) 5.0 g をヒドロキシルアミン 0.4 g を含むエタノール溶液 500 mL 中で 5 時間還流する。反応の進行と共に結晶が析出する。析出する結晶を濾取して 2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノブリニリボシド (一般式 [II] において  $R' = \text{OH}$ ) を 5.0 g (収率 100%) 得る。エタノール-水から再結晶を行い純品を得る。

m.p. 228°C (分解点)；紫外線吸収スペクトルの極大吸収 257, 296 m $\mu$  (pH 1) 288, 262 (shoulder) m $\mu$  (pH 7)

## (8)

288, 299 m $\mu$  (pH 13)；ペーパークロマトグラフィーの R<sub>f</sub> 値 0.4 (溶媒 メタノール : 水, 84:16)；

元素分析 C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O として

理論値 C: 47.97 H: 5.10 N: 26.57%

実測値 C: 48.05 H: 4.86 N: 26.86%

## (実施例 5)

6-クロログアノシン (一般式 [I] において  $R = \text{H}$ ) 2.0 g を 4.0 g ヒドラジン水溶液 2.5 mL にとかし 100°C で 1 時間反応し、析出する結晶を濾取すれば 2-アミノ-6-ヒドラジノブリニリボシド (一般式 [II] において  $R' = \text{NH}_2$ ) を収量 2.0 g (収率 100%) 得る。

m.p. 214-216°C (分解点)；紫外線吸収スペクトルの極大吸収, 256, 292 m $\mu$  (pH 1) 261, 285 m $\mu$  (pH 7) 261, 285 m $\mu$  (pH 13)

元素分析 C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O<sub>1/2</sub>H<sub>2</sub>O として

理論値 C: 49.21 H: 5.27 N: 32.01%

実測値 C: 49.51 H: 5.16 N: 31.96%

## (実施例 6)

## (9)

6-クロログアノシン (一般式 [I] において  $R = \text{H}$ ) 1.8 g を 8.0 g メチルアミンエタノール溶液中、封管中 100°C で 5 時間反応したのち減圧乾固する。

エタノールより結晶化を行い、収量 1.6 g (収率 90%) で、2-アミノ-6-メチルアミノブリニリボシド (一般式 [II] において  $R' = \text{CH}_3$ ) を得る  
m.p. 165°C (分解点)；紫外線吸収スペクトルの極大吸収 256, 292 m $\mu$  (pH 1) 226, 268, 282 m $\mu$  (pH 7) 268, 282 m $\mu$  (pH 13)；ペーパークロマトグラフィーの R<sub>f</sub> 値 0.28 (溶媒 メタノール : 水 84:16)；

元素分析値 C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>としての

理論値 C: 44.63 H: 5.45 N: 28.89%

実測値 C: 44.58 H: 5.18 N: 28.08%

代理人弁理士 小林誠

## 6. 前記以外の発明者

住所 大分県佐伯市上野原区 971-9-1 番地  
氏名 棚 口 龍 行

住所 大分県佐伯市字野岡 13036 番地  
氏名 市 野 元 信

住所 大分県佐伯市字野岡 13077 番地  
氏名 中 村 雄 雄

手 緒 補 正 書

昭和47年一月29日

特許庁長官 井土武久 殿

## 1. 事件の表示

昭和46年特許願第73012号

## 2. 発明の名称 2-アミノアデノシン類の製造法

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都港区新橋一丁目1番1号

氏名 株式会社 興 人

代表者 西山雄二

## 4. 代理人

住所 東京都国立市東四丁目22番20号

氏名 (7315) 弁理士 小林 雄

## 5. 補正命令の日付 自発補正

## 6. 補正の対象 明細書の発明の詳細を説明の欄

## 7. 補正の内容



2

- (1) 第4頁下から8行目に「.....(H)とし...  
....」のあるのを「.....CH<sub>3</sub>)とし.....」  
に訂正する。
- (2) 第7頁下から2行目に「H:491」とある  
のを「H:4.91」に訂正する。
- (3) 第10頁下から4行目に「C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>6</sub>」と  
あるのを「C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>6</sub>」に訂正する。

以上